

行った。

2) 観察研究

2006年1月から2013年12月に国立成育医療研究センターで出生前に胎児総胆管嚢腫と診断した9症例を対象とし、胎児超音波所見、出生後の所見、術後診断について診療録より後方視的に観察し、先天性胆道拡張症と胆道閉鎖症を胎児期に鑑別できるか否か検討した。

3) 全国調査に向けた準備

肝血管腫における胎児診断・治療に関する症例調査票を策定した。日本小児外科学会認定施設ならびに全国の周産期施設を対象に調査を行うこととした。

(倫理面への配慮)

データ解析は、匿名化された情報を用いて行われ、個人情報保護に厳重な配慮がなされた。

C. 研究結果

1) 文献的研究

消化器系希少難治性疾患群の胎児診断については胆道閉鎖症23例、先天性胆道拡張症14例、肝血管腫27例、腹部リンパ管腫13例の欧文での報告があった。

胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症はともに肝門部の嚢胞状腫瘤(嚢腫)を特徴的所見として有し、胎児期に両者の鑑別は困難であると報告されていた。今回検索し得た胎児診断例における嚢腫の最大径と経時的な変化について検討すると、胆道拡張症では胆道閉鎖症と比較して嚢腫のサイズが大きく(2~3cm以上)、妊娠週数の進行に伴いサイズが増大する特徴があった。

胎児肝血管腫では、重篤な合併症として胎児心不全による胎児水腫が33%(9/27例)、Kasabach-Merritt症候群(消費性凝固障害)が22%(6/27例)に認められ、周産期死亡は26%(7/27例)であった。胎児水腫を伴う肝血管腫

に対しては胎児治療として母体あるいは胎児への副腎皮質ステロイド投与が3例に施行され、このうち2例は血管腫の縮小と心不全の改善を認めた。

腹部リンパ管腫のなかで後腹膜リンパ管腫では86%(6/7例)に臀部・下肢に腫瘍の浸潤をきたし、57%(4/7例)は人工妊娠中絶が行われていた。

2) 観察研究

胎児総胆管嚢腫と診断された9症例のうち8例は出生後に手術療法を受け、6例は先天性胆道拡張症、2例は胆道閉鎖症と診断された。胎児超音波検査では先天性胆道拡張症と胆道閉鎖症はともに肝下面右側の球形嚢腫が特徴的な所見であった。胆嚢あるいは胆管との連続性は先天性胆道拡張症では6例中3例(50%)、胆道閉鎖症では2例中1例(50%)にみられた。胎児期の嚢腫の最大径が2cm以上であったものは、先天性胆道拡張症では6例中6例(100%)、胆道閉鎖症では2例中1例(50%)であった。また、妊娠週数の進行に伴い嚢腫のサイズが増大したものは、先天性胆道拡張症では6例中4例(67%)、胆道閉鎖症では2例中0例(0%)であった。

3) 全国調査に向けた準備

症例調査票では、出生前診断した週数、診断方法とその所見、胎児治療の有無とその内容、妊娠経過、出生後の検査所見、予後や短期・長期合併症などを調査項目として選定した。現在、倫理審査申請を準備している。あわせて関連学会への調査協力を働きかけている。

D. 考察

消化器系の希少難治性疾患群のなかで胎児診断が報告されているものは胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症、肝血管腫、腹部リンパ管腫であった。

胎児期に胆道閉鎖症と先天性胆道拡張症を鑑

別することは困難であるが、文献的研究および観察研究から胎児期の先天性胆道拡張症は胆道閉鎖症と比較して嚢腫のサイズが大きく(最大径2cm以上)、経時的に増大する傾向があることが示された。しかし希少な疾患だけに出生前診断された症例数が少なく、今後全国的規模での調査や症例の集積を行い、嚢腫のサイズとその経時的な変化が両疾患の鑑別診断に有用な指標となるのか否か検証することが必要であると考えられた。

胎児肝血管腫では、周産期死亡の頻度が高く、また胎児治療が奏功した症例も報告されていることから、胎児治療を含めた周産期の診断・治療指針の作成が急務であると考えられた。肝血管腫における胎児診断・治療に関する全国調査を進めて行くことで、肝血管腫の周産期における診断・治療指針の基盤となる情報が得られるものと考えられた。

後腹膜リンパ管腫では胎児診断後に人工妊娠中絶が施行されたものが多く、胎児期からの症例の洗い出しや詳細情報の収集が必要であると考えられた。

E. 結論

消化器系の希少難治性疾患群の胎児診断・胎児治療に関する国内外における現状の把握と問題点の抽出を行った。希少な疾患だけに出生前診断された症例数が少なく、今後全国規模での調査や胎児治療を含めた周産期の治療指針の基盤となる情報の集積を行うことが必要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
友政剛 松藤凡 位田忍 牛島高介 田口智章 川原央好 他 カワハラ		友政剛 松藤凡	小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン	診断と治療社	東京	2013	1-74
友政剛 羽島麗子 他		友政 剛 松藤 凡	こどもの便秘診療パンフレット (：小児慢性機能性便秘症診療ガイドライ作成委員会編			2013	3篇
友政剛 石毛崇	疫学	大塚宣一、 内田恵一	小児・思春期のIBD診療マニュアル	診断と治療社	東京	2013	2-7
清水義之 川原央好	デバイスの選択、 手技	土岐 彰 増本幸二	小児の静脈栄養マニュアル	メジカルビュー社	東京	2013	76-83
川原央好	本邦における超・ 極低出生体重児の 外科治療の現状	窪田昭男	低出生体重児の 外科	永井書店	大阪	2013	1-6
位田忍	乳幼児および小児 期の疾患と栄養管理.		消化器の病気. 臨床栄養学概論 病態生理と臨床 栄養管理を理解 するために	化学同人	京都	2013	189-196
永井良三、 太田健、 位田忍、他	イレウス、		疾患・症状別今 日の治療と看護	南江堂	東京	2013	1267-1269
Fukudo S, Machida T, Endo Y, Shoji T, Kano M, Kanazawa M	When and how should we study colonic motility?	Quigley EMM, Hongo M, Fukudo S (eds)	Functional and GI Motility Disorders. Frontiers of Gastrointestinal Research.	Basel, Switzerland, vol 33	pp65-81	2014. (DOI: 10.1159/ 000356745)	Basel, Switzerland, vol 33
梅澤明弘、 松井陽	先進医療Navigator 第2章先進医療治療 の実際		診療科別先進医 療 小児科	日本医学出 版発行	日本	2013	55-58
仁尾正記、 佐々木英之	胆道閉鎖症の根治 手術、		スタンダード小 児外科手術	メジカル ビュー社	日本	2013	244-249
仁尾正記	胆道閉鎖症		専門医のための 消化器病学第2版	医学書院・ 東京	日本	2013	563-566
仁尾正記	日本胆道閉鎖症研 究会と全国登録制 度について		新・胆道閉鎖症 のすべて	胆道閉鎖法 の子どもを 守る会・東 京	日本	2013	80-84
安藤久實	肝・胆・膵		標準小児外科学 第6版	医学書院	日本	2012	229-238

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
藤野明浩、他	気道周囲を取り巻く頸部・縦隔リンパ管腫切除.	小児外科	46	105-110	2014
Tsukimori K, Fujita Y, Morihana E, Fusazaki N	Prenatal images of left hemitruncus in tetralogy of Fallot with an absent pulmonary valve	Pediatr Cardiol		in press	2013
Watanabe Y, Kanamori Y, Uchida K, Taguchi T	Isolated hypoganglionosis: results of a nationwide survey in Japan	Pediatr Surg Int	29	1127-1130	2013
友政剛	便秘症	小児科診療	107	277-284	2013
Goda T, Kawahara H, Kubota A, Hirano K, Umeda S, Tani G, Ishii T, Tazuke Y, Yoneda A, Etani Y, Ida S.	The most reliable early predictors of outcome in patients with biliary atresia after Kasai's operation	J Pediatr Surg	48	2373-2377	2013
Umeda S, Kawahara H, Yoneda A, Tazuke Y, Tani G, Ishii T, Goda T, Hirano K, Ikeda K, Ida S, Nakayama M, Kubota A, Fukuzawa M	Impact of cow's milk allergy on enterocolitis associated with Hirschsprung's disease	Pediatr Surg Int	29	1159-1163	2013
Muto M, Kaji T, Mukai M, Nakame K, Yoshioka T, Tanimoto A, Matsufuji H	Ghrelin and glucagon-like peptide-2 increase immediately following massive small bowel resection	Peptides	43	160-166	2013
曹英樹・他	小児腸管不全に対する在宅静脈栄養の現状と問題点	日本小児消化器肝臓病学会雑誌	27	123-8	2013
Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M.	Impact of pediatric intestinal transplantation on intestinal failure in Japan: findings based on the Japanese intestinal transplant registry	Pediatr Surg Int	29	1065-70	2013
福土審	クロライドチャンネルを介した便秘治療	Medical Science Digest	39 (14)	680-683	2013
Ohashi T, Wakai T, Kubota M, Matsuda Y, Arai Y, Ohyama T, Nakaya K, Okuyama N, Sakata J, Shirai Y, Ajioka Y	Risk of subsequent biliary malignancy in patients undergoing cyst excision for congenital choledochal cysts.	J Gastroenterol Hepatol	28	243-247	2013
Hisami Ando, Tadahiro Takada	Cystic Disorders of the Bile Ducts.	Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract.		1397-1404	2013
Hisami Ando	Choledochal cyst	Surgical Gastroenterology and Liver Transplantation Surgery of the Bile Ducts			2013
Itoi T, Kamisawa T, Fujii H, Inui K, Maguchi H, Hamada Y, Nakano T, Ando H, Koshinaga T,	Extrahepatic bile duct measurement by using transabdominal ultrasound in Japanese adults: multi-center prospective study.	Journal of Gastroenterology	48	1045-1050	2013
Suzuki M, Torii Y, Kawada J, Kimura H, Kamei H, Onishi Y, Kaneko K, Ando H, Kiuchi T, Ito Y.	Immunogenicity of inactivated seasonal influenza vaccine in adult and pediatric liver transplant recipients over two seasons.	Microbiological Immunology	57	715-722	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsuchiya H, Kaneko K, Itoh A, Kawashima H, Ono Y, Tainaka T, Murase N, Ando H.	Endoscopic biliary drainage for children with persistent or exacerbated symptoms of choledochal cysts.	Journal of HepatoBiliaryPancreatic Sciences	20	303-306	2013
Okada T, Honda S, Miyagi H, Minato, Kubota K, Cho K, Taketomi A	Liver Fibrosis in Prenatally Diagnosed Choledochal Cysts	J Pediatr Gastr Nutr	57(2)	e14	2013
Okada T, Honda S, Miyagi H, Minato M, Cho K, Taketomi A	Adequate postnatal diagnostic modalities for prenatally diagnosed choledochal cyst	Italian J Pediatr			in press
Okada T, Honda S, Miyagi H, Minato M, Cho K, Taketomi A	Postnatal management for prenatally diagnosed biliary cystic malformations	Italian J Pediatr			in press
Enosawa S, Horikawa R, Yamamoto A, Sakamoto S, Shigeta T, Nosaka S, Fujimoto J, Tanoue A, Nakamura K, Umezawa A, Matsubara Y, Matsui A, Kasahara M	Hepatocyte transplantation using the living donor reduced-graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: A novel source for hepatocytes	Liver Transplantation accepted on line	20	391-393	2013
Suzuki T, Hashimoto T, Hussein M.H, Hara F, Hibi M, Kato T.	Biliary atresia type I cyst and choledochal cyst: can we differentiate or not?	journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences	20(5)	465-470	2013
Hussein M.H, Hashimoto T, Suzuki T, Daoud G.A-H, Goto T,	Children undergoing liver transplantation for treatment of inherited metabolic diseases are prone to higher oxidative stress, complement activity and transforming growth factor- β 1,	Annals of Transplantation	18	63-68	2013
Nio M, Sasaki H, Takana H, Okamura A.	Redo surgery for biliary atresia.	Pediatr Surg Int	29(10)	989-993	2013
Japanese Biliary Atresia Society, Nio M, Muraji T.	Multicenter randomized trial of postoperative corticosteroid therapy for biliary atresia.	Pediatr Surg Int	29 (11)	1091-5	2013
Okamura A, Harada K, Nio M, Nakamura Y.	Participation of natural killer cell in the pathogenesis of bile duct lesions in biliary atresia.	J Clin Pathol	66 (2)	99-108	2013
Okamura A, Harada K, Nio M, Nakanuma Y.	Interleukin-32 production associated with biliary innate immunity and proinflammatory cytokines contributes to the pathogenesis of cholangitis in biliary atresia.	Clin Exp Immunol	173 (2)	268-275	2013
Fukuda A, Sakamoto S, Kanazawa H, Shigeta T, Karaki C, Hamano I, Uchida H, Kitagawa H.	Incidentally detected cholangiocarcinoma in an explanted liver with biliary atresia after Kasai operation.	Pediatr Transplantation	17	E 62-66	in press
仲谷健吾、窪田正幸、奥山直樹、小林久美子、佐藤佳奈子、荒井勇樹、大山俊之	乳児期に消化管穿孔で発症し牛乳アレルギーが疑われた1例	日小外会誌	49	231-235	2013
安藤久實	良性胆道閉塞（狭窄）1）胆道閉鎖症	内科学		1209-1211	2013
安藤久實、金子健一朗、小野靖之、村瀬成彦、牧田智、小田嶋貴之	膝・胆管合流異常の歴史とその概念	小児外科	45	604-608	2013
濱田吉則、安藤久實、糸井隆夫、漆原直人、神澤輝実、越永従道、藤井秀樹、仲野俊成、島田光生、嶋田紘	先天性胆道拡張症の定義を巡る問題点	胆と膝	34	229-233	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小野靖之、金子健一朗、村瀬成彦、小田嶋貴之、牧田智、安藤久實	膵・胆管合流異常と胆道結石、淡白栓	小児外科	45	652-656	2013
仁尾正記、佐々木英之、田中祐岡村敦	小児から成人に至る外科こどもからおとなへ 胆道閉鎖症術後の成人期の問題	日本外科学会雑誌	114巻4号	Page201-205	2013
虻川大樹	胆汁うっ滞症に対するMCTフォーミュラ.	日本小児科学会雑誌	117(5)	947-948	2013
虻川大樹	特殊ミルクを用いた消化器疾患の治療法の改良・開発. 厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)「先天代謝異常症等の治療のために特殊調合した調製粉乳(特殊ミルク)の効果的な使用に関する研究」	平成24年度総括・分担研究報告書		80-88	2013
Ozeki M, Kanda K, Kawamoto N, Ohnishi H, Fujino A, Hirayama M, Kato Z, Azuma E, Fukao T, Kondo N	Propranolol as an alternative treatment option for pediatric lymphatic malformation.	Tohoku J Exp Med	229	61-66	2013
藤野明浩	頭頸部炎症疾患の画像診断と治療 5 「頸部瘻・嚢胞性疾患の炎症」	小児科	54	1221-1228	2013
芳賀大樹、問田千晶、六車崇、藤野明浩	集中治療管理を要した縦隔リンパ管腫症の2例	日本小児科学雑誌	117	1483-1488	2013
Taguchi T, Nagata K, Kinoshita Y, Ieiri S, Tajiri T, Teshiba R, Esumi G, Karashima Y, Hoka S, Masumoto K	The utility of muscle sparing axillar skin crease incision for pediatric thoracic surgery	Pediatr Surg Int	28	239-244	2012
Ohkubo H, Nakajima A, et al	An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria	Digestion	86	12-19	2012
長谷川泰浩、位田忍、窪田昭男 他	Hirschsprung病類縁疾患に対するsynbioticsの投与経験	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	26	54	2012
友政剛	浣腸は癖になるので、あまりやらないほうがよい?	小児内科	44	1565-1566	2012
Uchida K, Otake K, Inoue M, Koike Y, Matsushita K, Araki T, Okita Y, Tanaka K, Uchida K, Yodoya N, Iwamoto S, Arai K, Kusunoki M	Chronic intestinal pseudo-obstruction due to lymphocytic intestinal leiomyositis: Case report and literature review	Intractable Rare Dis Res	1(1)	35-39	2012
Suzuki K, Kanamori Y, Sugiyama M, Komura M, Terawaki K, Kodaka T, Takahashi M, Fukami E, Iwanaka T	Plasma citrulline may be a good marker of intestinal functions in intestinal dysfunction	Pediatr Int	54	899-904	2012
Sumida W, Watanabe Y, Takasu H	Strategies for catheter-related blood stream infection based on medical course in children receiving parenteral nutrition	Pediatr Surg Int	28	21-25	2012
Arisue A, Shimojima N, Tomiya M, Shimizu T, Harada D, Nakayama M, Tomita H, Shinoda M, Tanabe M, Maruyama I, Mizuno M, Kuroda T, Wakabayashi G, Morikawa Y	Effect of an omega-3 lipid emulsion in reducing oxidative stress in a rat model of intestinal ischemia-reperfusion injury	Pediatr Surg Int	28	913-918	2012
Alatas FS, Hayashida M, Matsuura T, Saeki I, Yanagi Y, Taguchi T	Intracranial hemorrhage associated with vitamin K-deficiency bleeding in patients with biliary atresia: focus on long-term outcomes	J Pediatr Gastroenterol Nutr	54(4)	552-557	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saeki I, Tokunaga S, Matsuura T, Hayashida M, Yanagi Y, Taguchi T	A formula for determining the standard liver volume in children: A special reference for neonates and infants	Pediatr Transplantation	16	244-249	2012
Matsuura T, Kohashi K, Yanagi Y, Saeki I, Hayashida M, Aishima S, Oda Y, Taguchi T	A morphological study of the removed livers from patients receiving living donor liver transplantation for adult biliary atresia	Pediatr Surg Int	28(12)	1171-1175	2012
Kamisawa T, Ando H, Suyama M, Shimada M, Morine Y, Shimada H	Japanese clinical practice guidelines for pancreaticobiliary maljunction.	Journal of Gastroenterology	47	731-759	2012
Ismael O, Shimada A, Hama A, Takahashi Y, Sato Y, Hayakawa M, Tsuchiya H, Tainaka T, Ono Y, Kaneko K, Ando H, Sato K, Kojima S.	Congenital pancreatoblastoma associated with ss-catenin mutation.	Pediatr Blood & Cancer	58	827-827	2012
Okada T, Honda S, Miyagi H, Minato M, Taketomi A	Hepatic osteodystrophy complicated with bone fracture in early infants with biliary atresia	World J Hepatol	4(10)	284-287	2012
Okada T, Honda S, Miyagi H, Minato M, Kubota K C, Taketomi A	Nafamostat Mesilate-induced Hepatocellular Necrosis in a Child with Pancreatitis Caused by Pancreaticobiliary Maljunction: Drug-induced Liver Injury	Pancreas	41(6)	981-983	2012
Mizukami T, Okada T, Honda S, Miyagi H, Minato M, Oono Y, Todo S	Chylous ascites caused by resection of a choledochal cyst	Afr J Paediatr Surg	9(1)	68-70	2012
Nio M, Wada M, Sasaki H, Tanaka H, Okamura A.	Risk factors affecting late-presenting liver failure in adult patients with biliary atresia.	J Pediatr Surg	47(12)	2179-83	2012
Nakanishi C, Kawagishi N, Sekiguchi S, Akamatsu Y, Sato K, Miyagi S, Takeda I, Fukushima D, Kobayashi Y, Ishida K, Niizuma H, Tsuchiya S, Wada M, Nio M, Satomi S.	Post-transplantation lymphoproliferative disorder in living-donor liver transplantation: a single-center experience.	Surg Today	42(8)	741-51	2012
Shima H, Igarashi G, Wakisaka M, Hamano S, Nagae H, Koyama M, Kitagawa H.	Noninvasive acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for assessing the severity of fibrosis in the post-operative patients with biliary atresia.	Pediatr Surg Int	28(9)	869-872	2012
安藤久實	先天性胆道拡張症、膵・胆管合流異常	胆と膵	33	15-16	2012
濱田吉則、神澤輝美、安藤久實、高原裕夫、糸井隆夫、仲野俊成、島田光生、嶋田紘	先天性胆道拡張症と胆管非拡張型膵・胆管合流異常は区別できるのか？—小児から成人の胆管径基準値からの考察—	胆と膵	33	33-36	2012
金子健一朗、小野靖之、田井中貴久、土屋博紀、村瀬成彦、安藤久實	先天性胆道拡張症、膵・胆管合流異常の諸症状は蛋白栓の存在で説明できるのか？	胆と膵	33	49-54	2012
伊藤玲子、松井陽	肝胆道疾患（胆道閉鎖症、先天性胆道拡張症）	小児科臨床	65(4)	861-65	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
松井陽	第90回学術講演会「胆道閉鎖症早期発見のための便色カードー全国的導入の意義ー」	東京小児科医会報	31(2)	37-41	2012
松井陽	胆道閉鎖症のスクリーニング-便色カードを母子健康手帳に綴じ込むことの意義-	小児保健研究	71(6)	795-799	2012
松井陽	母子健康手帳に便色見本が掲載された意義	小児科臨床	65(8)	1778-1787	2012
松井陽	改訂母子健康手帳掲載の便色カードと胆道閉鎖症	日産婦医会報	64(3)		2012
松井陽	胆道閉鎖症を早期発見するための便カラーカード法ー母子健康手帳の1か月健診記入欄の直前頁に綴じこむことの意義ー	日本助産師会機関誌 助産師	66(1)	23-5	2012
虻川大樹	胆道閉鎖症.	日本医師会雑誌 特別号SS	141特別号(2)	S336-337	2012
虻川大樹	胆道閉鎖症.	小児内科 増刊号	44増刊号	424-425	2012
Fuchimoto Y, Morikawa N, Kuroda T., Hirobe S, Kamagata S, Kumagai M, Matsuoka K, Morikawa Y	Vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide chemotherapy resolves Kasabach-Merritt syndrome resistant to conventional therapies	Pediatr Int : official journal of the Japan Pediatric Society	54(2)	285-287	2012
藤野明浩	リンパ管腫	小児科診療	75	207-212	2012
藤野明浩	リンパ管腫 (リンパ管奇形)の診断・治療戦略	PEPARS 71, 血管腫・血管奇形治療マニュアル	11	68-77	2012
Matsuoka K, Hayashi S, Urano F, Lihua J. Zhu, Okita H, Sato H, Nakazawa A	Squamous metaplasia in the cyst epithelium of type 1 congenital pulmonary airway malformation after thoracoamniotic shunt placement	Human Pathology	43	1413-1417	2012
Takahashi Y, Kawabata I, Sumie M, Nakata M, Ishii K, Murakoshi T, Katsuragi S, Ikeda T, Saito M, Kawamoto H, Hayashi S, Sago H	Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions using a double-basket shunt.	Prenat Diagn	8	1-6	2012

ホームページ公開 : <https://www.med.kyushu-u.ac.jp/pedsurg/index.html>

IV. 研究成果の刊行物・別刷

スタンダード 小児外科手術

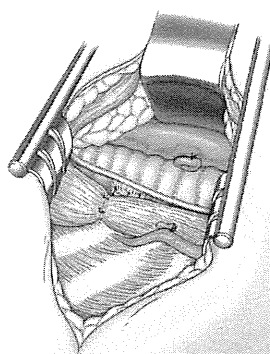
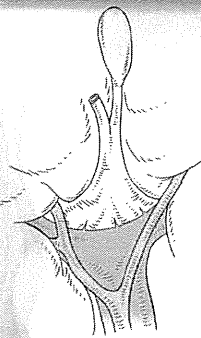
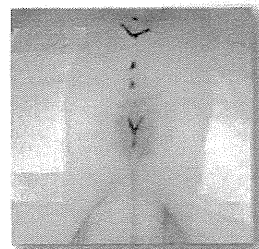
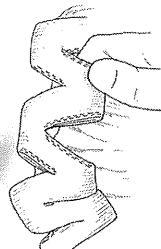
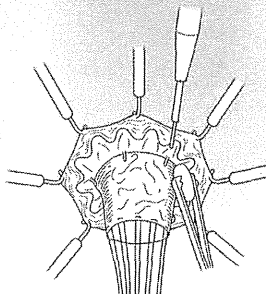
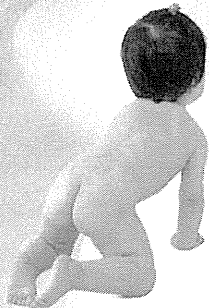
押さえておきたい手技のポイント

■監修

田口智章 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野教授
岩中 督 東京大学大学院医学系研究科小児外科学教授

■編集

猪股裕紀洋 熊本大学医学部附属病院小児外科・移植外科教授
黒田達夫 慶應義塾大学医学部小児外科教授
奥山宏臣 兵庫医科大学外科学小児外科教授



MEDICAL VIEW

ていて恒常的に膵液と胆汁の逆流が生じているが、高位合流では括約筋収縮時には膵胆管の交通が遮断されることより膵液の胆道内逆流は一過性であり、両者間で膵胆管の逆流現象の生じる状況や逆流量などが異なることが推察される。さらに、合流異常例では、乳頭部機能の異常、共通管の拡張、複雑な膵胆管合流様式などにより、膵液と胆汁の混和液が管腔内にうっ滞しやすいことが病態に大きな影響を及ぼしていると考えられる。

高位合流は、形態と機能の両面において、合流異常とはっきりと鑑別しがたい中間の病態があることは確かである。合流異常と診断された後の治療方針などを考慮すると、現段階では高位合流は normal variant として合流異常とは異なる範疇として扱ったほうがよいと考える。しかし、高位合流の合併症や治療方針などに関して、今後症例を積み重ねて検討していく必要がある。

◎文献

- 1) 膵・胆管合流異常の診断基準(改訂). 船曳孝彦(編): 膵・胆管合流異常—その Consensus と Controversy. pp1-4. 医学図書出版, 1997
- 2) 日本膵・胆管合流異常研究会, 日本胆道学会(編): 膵・胆管合流異常診療ガイドライン. 医学図書出版, 2012
- 3) Dowdy GS, Waldron GW, Brown WG: Surgical anatomy of the pancreaticobiliary ductal system. Arch Surg 84: 229-246, 1962
- 4) Kamisawa T, Amemiya K, Tu Y, et al: Clinical significance of a long common channel. Pancreatology 2: 122-128, 2001
- 5) 神澤輝実, 原 精一, 田畑拓久, 他: 膵・胆管合流異常と膵胆管高位合流とは何が違うのか? 胆と膵 33: 43-47, 2012

(神澤輝実, 来間佐和子)

胆道閉鎖症

biliary atresia

▶ 概念

胆道閉鎖症(以下、本症)は、新生児期または乳児早期に発症する最も重要な小児外科的肝胆道疾

患である。肝外胆管に不可逆的な閉塞をきたし、手術が成功しない限り胆汁性肝硬変さらに肝不全への進行が避けられない。

▶ 疫学

約 9,000 出生に 1 人の割合で発生し、人種差はない。男女比は 0.6:1 で女児に多い。遺伝性は確認されていない。多脾症候群では高率に本症を伴う。

▶ 病態のメカニズム

本症の病因として、ウイルス感染や免疫異常、ductal plate malformation, その他の仮説が提唱されている^{1,2)}が、いまだ不明である。本症の大部分は、いわゆる先天奇形とは異なり、器官発生が終了した後に、二次的または後天的な炎症に起因して発生するものと考えられている。

▶ 分類

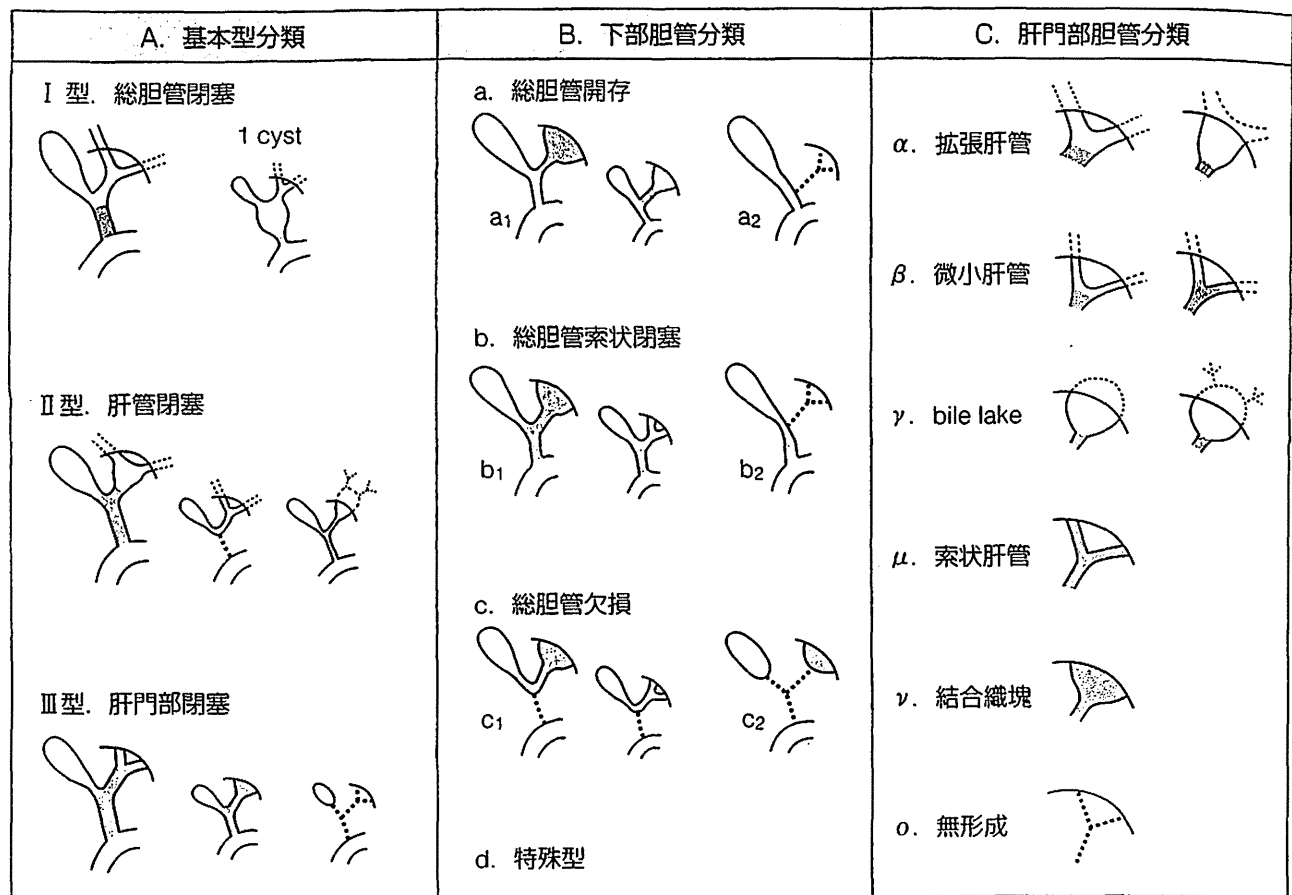
欧米では、肝外胆管の開存の状況により、吻合可能型と吻合不能型とに分類されることが多い。わが国では、肝外胆管の全貌をより詳細に分類できる病型分類(図V-80)を用いることが多い。Ⅲ型(肝門部閉鎖型)が本症の大部分を占め、かつ最も重症である。

▶ 症状

本症の主な症状は、黄疸、灰白ないし淡黄色便と肝脾腫大である。濃褐色の尿を認め、またビタミンK吸収障害に伴う頭蓋内出血や消化管出血などで発症する例がある。

▶ 診断

生後早期に閉塞性黄疸を示すすべての疾患が本症との鑑別対象となる。特に新生児肝炎、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、Alagille(アラジール)症候群、シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞、先天性胆道拡張などの重症例は、本症とほと



図V-80 胆道閉鎖症の分類

んど区別がつかない臨床像を呈する場合がある。

一般血液生化学検査上、高直接ビリルビン血症を認める。ALP, γ -GTP などの胆道系逸脱酵素, AST, ALT などの肝細胞逸脱酵素の上昇もみられる。尿検では尿中ビリルビン陽性, ウロビリノーゲン陰性を示す。便中ビリルビンは陰性となる。

リポプロテイン X (閉塞性黄疸時に血清中に出現する異常リポ蛋白) は、ほぼ全例陽性で、血清総胆汁酸は高値を示す。十二指腸液を採取し、胆汁の存在が確認されれば本症は否定される。経皮的肝針生検では、肝細胞形態、肝線維化、胆管増生などから診断がなされる。

超音波検査で胆嚢が描出されないことが多く、病型によっては肝門部の結合織塊(triangular cord sign)や嚢胞状構造物が描出される。肝胆道シンチグラム、CTやMRCPなどで肝外胆管の開存が確認できれば本症は否定される。本症では時間の経過とともに肝組織の破壊が進行するため、早期診断が必要である。以上の検査で本症が否定できなければ、手術で直接胆道造影を行い診断を確定する。

❗ 専門医のポイント

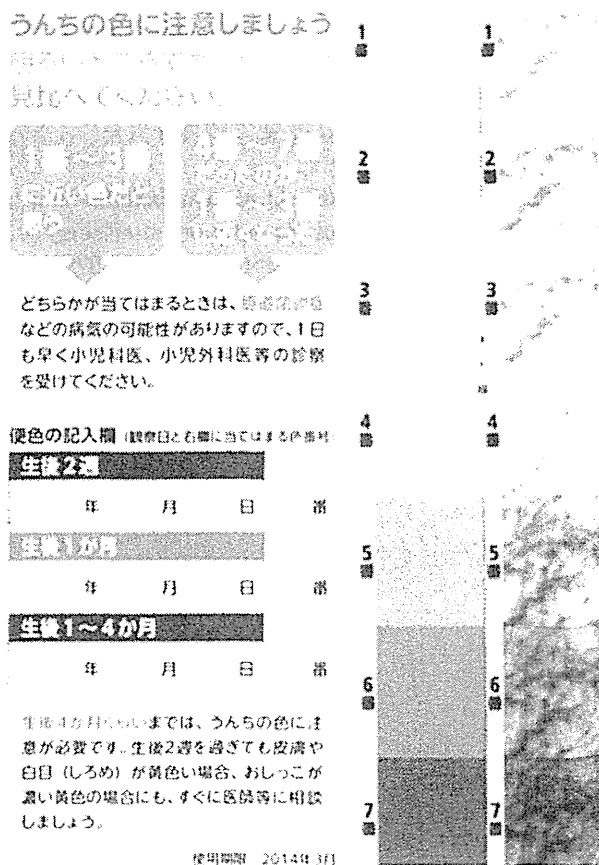
早期診断への取り組み

本症の早期診断を目的として、2012年4月より日本全国で母子手帳に便色カードが綴じ込まれることとなった(図V-81)³⁾。このカードは便色を7段階の色調で表示し、便色異常を認めた場合には小児科・小児外科を受診することが勧められている。ただし本症では、出生時には便色異常を示さず、生後次第に便色が薄くなる例が多い点に注意を要する。また、より客観的な指標として尿中硫酸抱合型胆汁酸(USBA)の測定を本症のスクリーニングに用いる方法が国内の一部の地域で実施されている。

▶ 治療

手術には肝門部(肝管)腸吻合術(以下、根治術)と肝移植術がある。通常はまず根治術が行われる。

肝管が十分に開存する一部の例では肝管腸吻合



図V-81 便色カード⁵⁾

便色を1～7番の7段階の色調で表示し、1～3番の薄い便色を認めた場合と、4～7番の濃い便色が1～3番に近づいた場合には本症の可能性を考える。

術が行われるが、大多数では肝門部に肉眼的な胆管の開存を認めず、肝門部の結合織を切除し、肝門部腸吻合術が行われる。

術後早期の管理の主眼は、胆汁流出の維持と胆管炎防止に置かれ、利胆薬(ウルソデオキシコール酸など)とステロイド製剤(プレドニゾロン)、および予防的抗菌薬の投与が行われる。

① 専門医のポイント

葛西手術と胆道再建法

肝門部腸吻合術は葛西により1950年代に開発され、葛西手術とも呼ばれている。胆道再建時の腸管利用に関しては、胆管炎を防止する目的で、これまでにさまざまな再建法が考案されてきたが、いずれの方法でも顕著な胆管炎防止効果を得るに至っていない。現在約9割の症例で単純Roux-en Y法(葛西原法)が、残りの1割でRoux-en Y脚に逆流防止を目的とした人工腸弁を付加する術式が行われている⁴⁾。

▶ 予後および経過

術後早期から問題となるのが胆管炎で、しばしば黄疸再発の原因となる。発熱、直接ビリルビンの上昇、CRP陽性などの所見を認めたならば、胆管炎として、抗菌薬や利胆薬を投与するなどの治療が行われる。

晩期合併症として最も重要なものの一つが門脈圧亢進症であり、その主な徴候に食道静脈瘤と脾機能亢進症がある。食道静脈瘤に対しては内視鏡的治療が、脾機能亢進症に対しては部分的脾動脈塞栓術(partial splenic embolization: PSE)が、それぞれ適応となることが多い。

胆管炎は晩期合併症としてもしばしば問題になり、特に肝内胆管拡張や肝内結石症を伴うと重症で反復性となる⁵⁾。その他、肝肺症候群、二次性肺高血圧症、代謝性合併症などがあり、いずれも治療困難例では肝移植が必要となる。ただしこれらの中で肺高血圧症は、発見時にすでに進行性で移植が不可能な状況に陥っていることがあり注意を要する。

▶ 治療成績

本症のほぼ90%の例で根治術後胆汁排泄が認められ、術後半年から1年目で約60%の例が黄疸なく生存している⁴⁾。

根治術により十分な胆汁排泄が得られ、肝の病態の進行が食い止められれば、その後の良好なQOLが期待できる。成人に達する例も次第に蓄積され、根治術の長期にわたる有用性が確認されつつある一方で、術後30～40年ときわめて長期間を経過してからの続発症出現もあり、生涯にわたる厳重な経過観察が必要である。

① 専門医のポイント

胆道閉鎖症全国登録¹⁾

わが国では1989年から日本胆道閉鎖症研究会が中心となって胆道閉鎖症全国登録が行われている。2011年まで2,600例以上が登録されさまざまな臨床データが利用可能となっている。この中で、最近の日本全体の10年以上自己肝生存率は約55%であり、この成績は欧米の諸外国の専門

施設の成績を上回るものである。

◎文献

- 1) Nio M, Ohi R : Biliary atresia. Semin Pediatr Surg 9 : 177-186, 2000
- 2) Mack CL, Feldman AG, Sokol RJ : Clues to the etiology of bile duct injury in biliary atresia. Semin Liver Dis 32 : 307-316, 2012
- 3) 松井 陽 : 胆道閉鎖症早期発見のための便色カード活用マニュアル. 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助

金, 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業, 小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究, 2012

- 4) 日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録制度事務局 : 胆道閉鎖症全国登録 2010 年集計報告. 日小外会誌 48 : 259-269, 2012
- 5) Nio M, Sano N, Ishii T, et al : Cholangitis as a late complication in long-term survivors after surgery for biliary atresia. J Pediatr Surg 39 : 1797-1799, 2004

(仁尾正記)

日本胆道閉鎖症研究会と 胆道閉鎖症全国登録制度について

東北大学小児外科 仁 尾 正 記

日本胆道閉鎖症研究会は、長年にわたり胆道閉鎖症の基礎から臨床までの種々の課題に関する研究成果を発表する場としての役割を果たしてまいりました。この研究会の発足は、胆道閉鎖症の病型分類の作成のために故葛西森夫東北大学名誉教授の呼びかけによってもたれた会合に端を発します。第1回の研究会が1975年に開催され、2013年に第40回を迎えます(表1)。

32	2005	千葉大学小児外科	大沼 直躬
33	2006	金沢医科大学小児外科	伊川 廣道
34	2007	藤田保健衛生大学小児外科	橋本 俊
35	2008	筑波大学小児科	松井 陽
36	2009	神奈川県立こども医療センター	大浜 用克
37	2010	慶応義塾大学小児外科	森川 康英
38	2011	名古屋大学小児外科	安藤 久實
39	2012	大阪大学小児外科	福澤 正洋
40	2013	茨城県立こども病院	連 利博

表1 日本胆道閉鎖症研究会開催記録

回	年	施設	会長名
1	1975	東北大学第2外科	葛西 森夫
2	1975	東北大学第2外科	葛西 森夫
3	1976	兵庫医科大学第1外科	岡本 英三
4	1977	筑波大学小児外科	澤口 重徳
5	1978	名古屋大学第1外科	由良 二郎
6	1979	東京大学小児外科	斉藤 純夫
7	1980	愛媛大学第2外科	木村 茂
8	1981	順天堂大学小児外科	駿河敬次郎
9	1982	北海道大学第1外科	葛西 洋一
10	1983	新潟大学小児外科	岩渕 眞
11	1984	琉球大学第1外科	正 義之
12	1985	神奈川県立こども医療センター	角田 昭夫
13	1986	鹿児島大学小児外科	秋山 洋
14	1987	名古屋大学分院外科	伊藤 喬廣
15	1988	東北大学小児外科	大井 龍司
16	1989	東京大学小児外科	中條 俊夫
17	1990	三重大学第2外科	鈴木 宏志
18	1991	千葉大学小児外科	水田 祥代
22	1995	順天堂大学小児外科	宮野 武
23	1996	大阪大学小児外科	岡田 正
24	1997	熊本大学小児外科	世良 好史
25	1998	京都大学移植外科	田中 紘一
26	1999	群馬県立小児医療センター	土田 嘉昭
27	2000	神奈川県立こども医療センター	西 寿治
28	2001	京都府立医科大学小児外科	岩井 直躬
29	2002	順天堂大学小児科	山城雄一郎
30	2003	秋田大学小児外科	加藤 哲夫
31	2004	鹿児島大学小児外科	高松 英夫

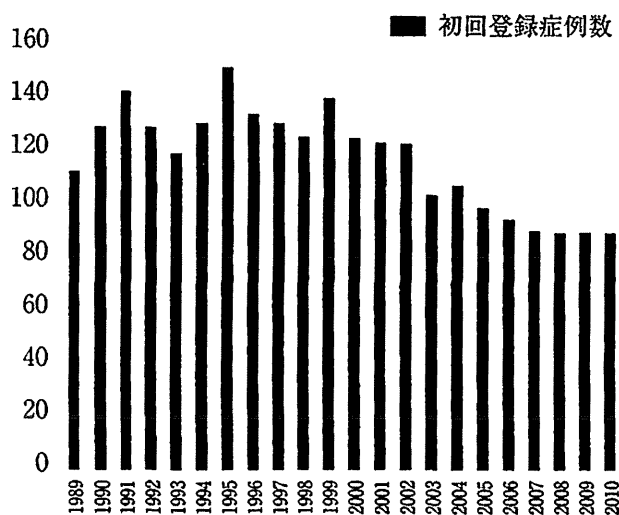
本研究界の目的は、胆道閉鎖症の病態、診断、治療に関する研究を推進し、その治療成績の向上に寄与することにあると謳われており、実際にこれまで数多くの研究者が互いの研究成果や経験を持ち寄って、議論を戦わせ、胆道閉鎖症の治療成績の向上のための努力を積み重ねてきました。この研究会の事業としてもうひとつ特筆すべきものに胆道閉鎖症全国登録制度の実施があげられます。この制度は、胆道閉鎖症の疫学的調査、発生原因の解明、治療成績の向上、さらに長期間の経過観察と遠隔成績調査などを目的として、本研究会を母体として1989年に発足したものです。全国登録制度事務局は東北大学小児外科内に設置され、翌1990年に、日本小児外科学会の会員が所属している主な施設にアンケートが送付され、登録が開始されました。登録は、前年に経験された胆道閉鎖症症例を登録(初回登録)してもらい、同じ症例の経過を術後20年間にわたって追跡する(追跡登録)という計画で開始されました。1995年には、本登録制度に登録された症例で肝移植を施行した例を対象として肝移植登録が追加されました。その後成人期に達する例が増加するとともに、手術後きわめて長期間を経てからも患者さんに様々な問題が生じることが明らかとなってきたため、2000年に若干の登録項目の見直しが行われるとともに、

術後追跡期間を30年に延長することが決められ、現在に至っております。

2012年春の時点で、登録症例総数は2,516例に達しました。2011年までに計864例が移植登録されております。本登録の集計結果は、毎年の日本小児外科学会雑誌第2号に掲載されております。これまでに集計されたデータ¹⁾の中からいくつかをピックアップして以下に示します。

はじめは初回登録症例の年次別推移です(図1)。

図1 初回登録状況



2002年までは年間120例以上で推移していましたが、その後やや減少傾向を示し、最近では80から90例程度で推移し、全体の平均では年間登録症例数は114例でした。最近の登録症例数の減少には、発生率自体の低下も否定はできないのですが、個人情報保護の観点から登録手続きがやや煩雑になったことが関与している可能性が高いものと考えております。同じ期間におけるわが国の出生数に対する全登録症例数をみると約10,000出生にひとりということになりますが、発生症例がすべて登録されている訳ではないことを考慮すると、実際の本症発生頻度はこれよりはやや高いものと考えられます。

表2 臨床病理像

1. 性別	2. 胎便の色	3. 黄色便の有無	4. 新生児黄疸	5. 光線療法	6. 家族歴(同胞)
男児 913	正常 1,088	なし 609	なし 591	なし 1,273	胆道閉鎖症 2
女児 1,601	異常 402	あり 1,389	あり 1,644	あり 959	胆道拡張症 3

(表2)に登録症例の臨床病理像を示します。

男女比は0.57:1で、従来報告されていた値よりやや小さい結果でした。家族歴では同胞に胆道閉鎖症を2例、先天性胆道拡張症を3例認めました。この結果のみから胆道閉鎖症の同胞発生について云々することはもちろんできませんが、先に示した本登録結果の分析からわが国における本症の発生頻度を10,000出生にひとり程度と仮定するにしても、2,500例余りの登録症例に2例というのはやや多いのかもしれない。便色の経過に着目すると、胎便が正常であった例が70%を占め、その後黄色便を認めたとする例がおよそ3分の2でした。これらの観察結果は胆道閉鎖症の中には、出生前後の時期まで胆汁排泄が持続していた例が多いことを意味しているものと考えられます。

診断法では、最も多く採用されているのが腹部超音波検査で、94%の例に施行されていました。これ以外には肝胆道シンチグラム、十二指腸液検査、血清胆汁酸値測定、血清リポプロテインX測定などが半数以上の症例で行われていました(表3)。

表3 診断に用いられる検査法

腹部超音波検査	2,372
肝胆道シンチグラム	1,664
十二指腸液検査	1,571
血清胆汁酸値測定	1,560
血清リポプロテインX測定	1,500
スコアテスト	900
CT	209
MRI	171

手術としては、初回手術として肝移植が行われた例が14例報告されていましたが、大部分で根治手術(92%で肝門部腸吻合術、5.6%で肝管腸吻合術)が施行されてきました(表4)。

肝外胆管閉塞型は、総胆管閉塞(IおよびIcyst

型) 12%、肝管閉塞 (Ⅱ型) 2%、肝門部閉塞 (Ⅲ型) 86%という頻度でした (表5)。

表4 手術

手術施行	なし	4
	あり	2,512
肝管腸吻合術		140
肝門部腸吻合術		2,321
初回肝移植		14
試験開腹		11

表5 病型

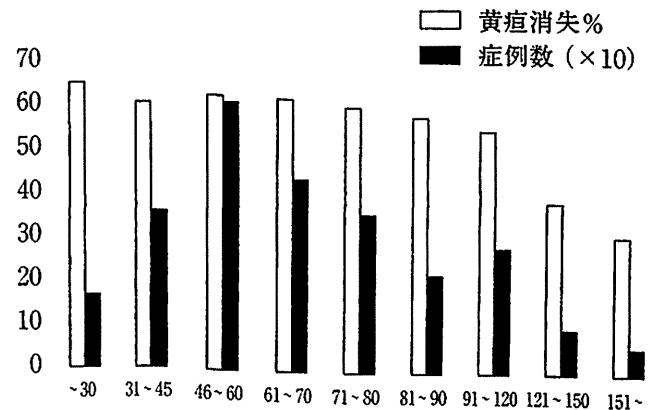
	例数	黄疸消失%	胆管炎%
I	97	71	44
Icyst	200	80	37
Ⅱ	52	71	35
Ⅲ	2,142	59	39

手術の黄疸消失率はIcyst型が80%と最も良好で、Ⅲ型が最も不良、IおよびⅡ型がその中間という結果でした。胆管炎の合併はI型で高頻度でした。

手術日齢は、生後60日以内に初回手術が施行されているのは全体の44%に過ぎず、一方14%の症例で生後91日以降に手術が行われているという状況でした。手術日齢と手術後の黄疸消失率との関

係では、生後30日以内に手術が行われている例では70%で術後黄疸消失が得られ、生後31日以降でも生後80日までは60%以上が維持されているのに対し、81日~90日では59%、91日~120日で57

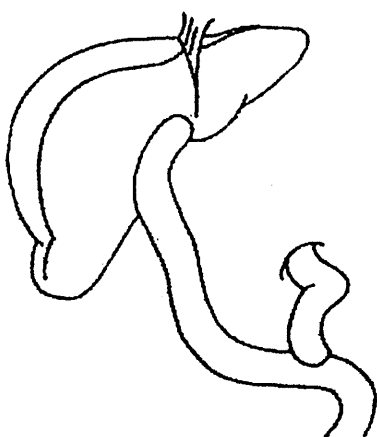
図2 Ⅲ型 (2,142例) の手術時日齢と黄疸消失率



、120日~150日で47%と、日齢とともに黄疸消失が得れにくくなる傾向が認められました。図2はⅢ型症例のみについてのデータですが、やはり同様の傾向が認められます。

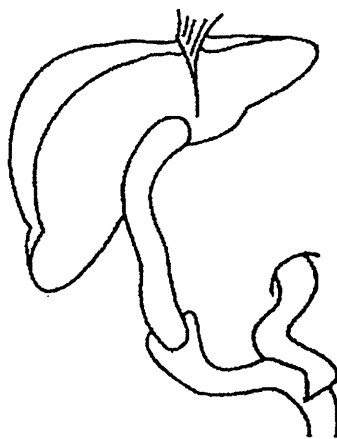
本症の根治手術術式の基本が肝門部腸吻合術 (葛西手術) であることは一貫しておりますが、胆道再建の方法については、これまでに上行性胆管炎を防止するための様々な工夫が行われてきまし

図3 主な再建術式



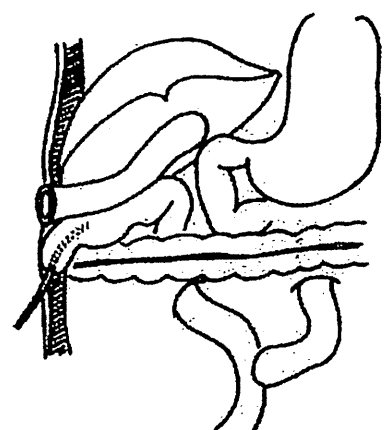
Roux-en Y法

小腸を用いて胆汁を導く方法で最も基本的な術式。



人工腸弁付加Roux-en Y法

Roux-en Y法で胆汁を導くために肝門部に持ち上げた小腸にその一部を利用して逆流防止弁をつけ加えたもの。



駿河Ⅱ法

肝門部につないだ小腸をストーマとしてすべての胆汁を一旦体外に誘導する。後にストーマを閉じてRoux-en Y法に準じて胆汁を腸管内に導く手術を行う。

た。登録開始当初からの代表的な再建法として、もっとも基本的なRoux-en Y法、これに腸の一部を利用して逆流防止弁をつけ加えた人工腸弁付加Roux-en Y法、ストーマを作成してすべての胆汁を一旦体外に誘導する駿河Ⅱ法を取り上げ(図3)、これら術式の成績を示します。採用頻度は、Roux-en Y法65%、人工腸弁付加Roux-en Y法20%、駿河Ⅱ法6.3%でした。黄疸消失率と胆管炎合併率は、Roux-en Y法はそれぞれ63%と41%、人工腸弁付加Roux-en Y法は61%と32%、駿河Ⅱ法56%と46%という結果でした(表6)。

表6 胆道再建法と成績

	症例数	黄疸消失%	胆管炎%
Roux-Y法	1,650	63	41
人工腸弁Roux-Y法	506	61	32
駿河Ⅱ法	160	56	46

駿河Ⅱ法は胆管炎の防止効果に期待が持たれて、一時期多くの施設で採用された術式でしたが、ストーマの存在が肝移植手術の成績に悪影響を与えることや、胆管炎を防止する点でもメリットが少ないことから、その後ほとんど行われなくなりました。胆管炎防止を狙って開発されたその他の多くの再建術式もその効果が明らかでなく、現時点では多くの施設がRoux-en Y法が採用しており、

表7 術後胆汁排泄状況

胆汁排泄なし	231	(9%)
胆汁排泄あり	2,181	(87%)
黄疸消失	1,540	(61%)
黄疸軽減	616	(24%)
黄疸不変	149	(6%)
黄疸増悪	106	(4%)

表8 初回登録時転帰

生存	1,914	(76%)
黄疸なし	1,406	(56%)
黄疸あり	382	(15%)
黄疸不明	126	(5%)
移植後生存	415	(16%)
死亡	174	(7%)
不明	11	(4%)

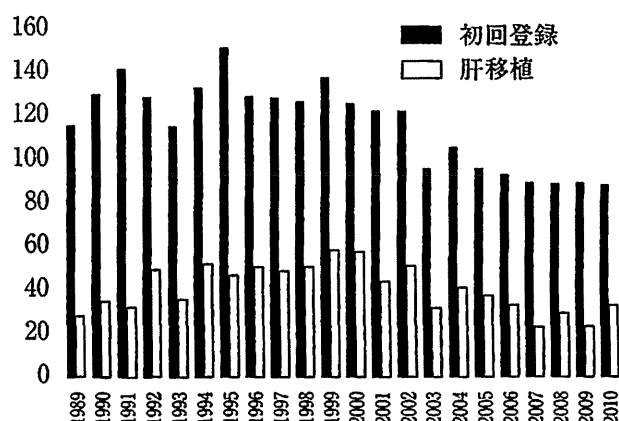
一部の施設で胆管炎頻度がやや低い可能性のある人工腸弁付加Roux-en Y法が行われているというのが現状です。

全体の術後胆汁排泄の有無については、87%の症例で胆汁排泄がみられています(表7)。

術後1年目の時点での転帰をまとめると、56%の患者さんが黄疸なく生存、15%で黄疸が遷延し、17%が肝移植後生存、7%が死亡しておりました(表8)。最近ではさらに死亡例が減少し、大部分の症例が根治術と肝移植によって救命できるようになっているというのが、わが国の現状と考えてよいものと思われます。

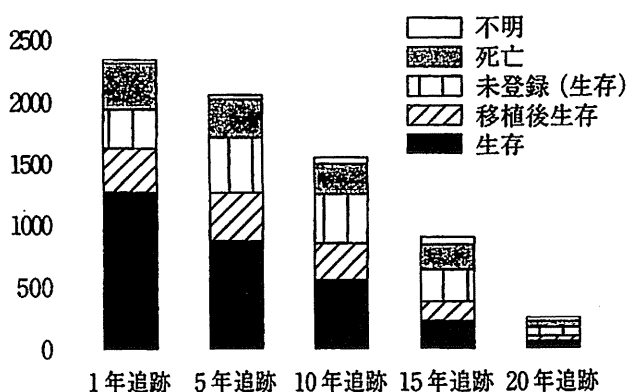
移植症例についても症例が蓄積されてきています(図4)。

図4 移植登録状況



現段階で、登録症例中最も早い移植月例は生後118日、体重では3.1kgが最小値でした。ドナーは生体857例に対して脳死19例と圧倒的に生体ドナーに依存しておりました。登録時の移植例の生

図5 追跡登録状況



存率は93%とたいへん良好でした。

登録症例の追跡状況は、1年目から20年目までの追跡が行われており、1年目が1,712例、5年目1,295例、10年目897例、15年目432例、20年目99例がそれぞれ登録されています(図5)。

表9 追跡登録結果1
肝移植なし症例の肝機能

	1年目	5年目	10年目	15年目	20年目
登録症例数	2,414	2,068	1,542	901	240
肝移植なし生存	1,259	874	542	242	47
T.Bil(mg/dl)	1.3	1.1	1.2	1.2	1
ALT(IU/l)	73	58	56	41	118
γGTP(IU/l)	187	116	98	93	175
Ch-E正常	69%	68%	65%	62%	55%

表10 追跡登録結果2
追跡登録症例の現況

	1年目	5年目	10年目	15年目	20年目
追跡登録症例	1,712	1,295	897	432	99
食道静脈瘤あり	24%	37%	33%	33%	24%
脾機能亢進症あり	22%	38%	47%	43%	45%
精神発達低下	4%	3%	4%	2%	1%
運動発達低下	9%	3%	2%	2%	1%

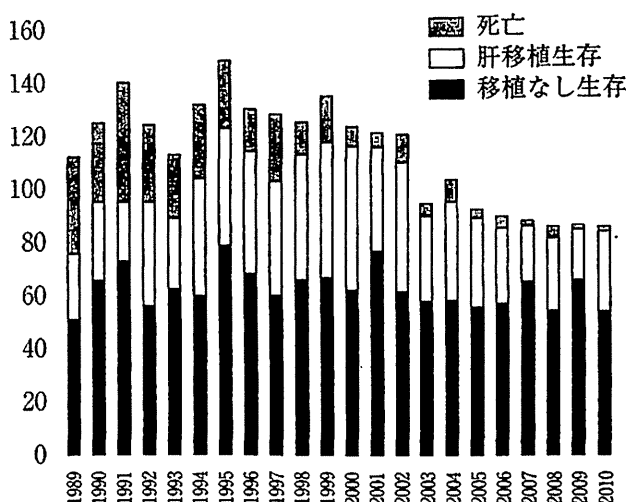
年を追うごとに未登録症例の割合が増えることに対して何らかの対策を講じる必要があるものと考えています。(表9)と(表10)に追跡結果を一部のみお示しますが、肝移植を受けることなく生存している患者さんの肝機能は安定しており、全追跡登録症例の身体・精神発育もおおむね良好と思われま。

(図6)は登録症例全体の現在の状況です。

生死と肝移植の有無を簡易的に台帳形式で確認した結果で、詳しい追跡データが登録されていない例を含みますが、ここでは大部分の症例の現況が把握されており、1989～2010年におけるわが国の胆道閉鎖症治療の(把握できる限りの)全体像を示すものといえます。

近年、根治手術と肝移植を合わせた治療成績は向上し、大部分の患者さんの救命が可能となっ

図6 全登録症例の転帰



います。しかし、根治術に限ると、手術日齢の早期化傾向は目立たず、その手術成績の改善傾向も鈍っている印象があります。さらに今後、葛西術後20年以上の追跡データの解析が可能になると、成人患者さんの問題点が顕在化することが想定されます。本登録制度は胆道閉鎖症という単独疾患を扱うものとしては、期間、規模ともに世界最大のものとなりましたが、この制度の果たすべき役割をいまだ十分に果たしているとはいえず、これからいよいよその真価が問われるものと考えております。

胆道閉鎖症の病因が解明され、この疾患が完全に克服される日が決して遠くないことを期待して、その日に向けて患者さんとそのご家族、多くの医療関係者、研究者、その他この疾患にかかわるすべての人々にとって本当に役に立つ登録制度となることを目指して、この事業を継続していく所存です。

文献

- (1) 日本胆道閉鎖症研究会・胆道閉鎖症全国登録事務局:胆道閉鎖症全国登録2010年集計結果.日小外会誌 48: 259-269, 2012